

Les traitements de l'arthrose à l'épreuve de l'EBM

Treatments of osteoarthritis and the EBM

J. Bentin

Service de Rhumatologie, C.H.U. Brugmann

L'augmentation de l'arthrose s'inscrit dans le cadre du vieillissement de la population, touchant près de 10 % de la population mondiale, avec une projection épidémiologique suggérant dans l'avenir une prévalence de 70 % de cas d'arthrose chez les patients de plus de 70 ans, bien que seule la moitié de ces patients deviendront symptomatiques. L'arthrose peut également se développer suite à un traumatisme du genou ou à la suite d'une arthrite inflammatoire ou infectieuse.

Les sociétés scientifiques telles que l'*European League Against Rheumatism* (EULAR 2000)¹, l'*American College of Rheumatism* (ACR)², ont depuis plusieurs années publié leurs recommandations pour l'utilisation de thérapie pharmacologique dans le traitement de l'arthrose. Ces recommandations sont restreintes aux thérapies non spécifiques pour leur rôle sur les symptômes de l'arthrose, représenté par le paracétamol et les AINS. Toutefois, plus récemment (EULAR 2003)³, certaines thérapies anti-arthrosiques ont été répertoriées non seulement pour leur effet sur les symptômes, mais aussi pour leur capacité à interagir avec la structure du cartilage.

Ces agents thérapeutiques offrent l'espoir de modifier le cours de la maladie arthrosique pour en réduire la morbidité, les troubles fonctionnels, et ensuite contrôler le devenir économique de ces maladies rhumatismales, en réduisant par exemple les indications chirurgicales dans la phase ultime de la dégénérescence articulaire.

Le paracétamol reste toutefois le premier choix du traitement pour les douleurs faibles et modérées, pour son efficacité, son profil de tolérance et son coût^{1,2}. A la dose optimale de 2 g/jour, le paracétamol a un profil de tolérance satisfaisant. Au-delà de cette dose, par rapport à des non-utilisateurs, le risque relatif pour le développement des complications gastro-intestinales est de 3,6. Ce risque majoré est de 2,4 pour les doses d'AINS faibles ou moyennes, et de 4,9 pour les fortes doses⁴. On rappellera que le paracétamol a une faible affinité pour la cyclo-oxygenase (COX-1) ; dès lors, de fortes doses peuvent conduire à une inhibition clinique de cette enzyme. De plus, à ces doses, le risque/bénéfice du paracétamol

comparé aux AINS ou coxibs, n'est pas en faveur du paracétamol. On reconnaîtra les patients avec des troubles hépatiques et les consommateurs d'alcool. Ceux-ci seront informés de ne pas interrompre leur consommation en présence de paracétamol au risque de toxicité hépatique fulminante ! Se rappeler que le paracétamol augmente la $\frac{1}{2}$ vie du Sintrom®.

En l'absence de réponse au paracétamol, les AINS peuvent être utilisés comme anti-douleur et contrôler les poussées inflammatoires. Une méta-analyse récente⁵ confirme la supériorité des AINS dans l'arthrose du genou *versus* placebo. Toutefois, l'avantage des AINS sur le placebo pour soulager les douleurs à court terme est de faible amplitude, et probablement sans signification clinique notable. Les preuves d'une utilité à long terme manquent. Les AINS seront utilisés avec prudence s'il existe des antécédents d'ulcère ou un saignement gastro-intestinal, chez les patients de plus de 65 ans, lors de la prise de corticoïdes ou de Sintrom®. La consommation d'alcool et de cigarette est un facteur de risque. Une insuffisance rénale réversible peut apparaître chez des patients avec une maladie rénale intrinsèque (créatinine > 2 mg/%) traités par AINS, incluant les patients de plus de 65 ans, une hypertension, une insuffisance cardiaque, la prise concomitante de diurétique ou d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC).

Il existe peu d'arguments consistants démontrant l'altération de l'arthrose sous AINS. Certains ont rapporté une influence péjorative sur la structure articulaire (indométhacine), d'autres n'ont pas retrouvé d'accélération du dommage articulaire radiographique après 2 ans de traitement (diclofénac, naproxène).

Récemment, la découverte d'inhibiteurs sélectifs des COX-2 (ou coxibs) nous offre une alternative séduisante aux AINS par leur action sur les prostaglandines induites lors de l'inflammation, tout en épargnant notamment les COX-1 gastriques. En plus d'un profil de tolérance gastrique favorable, l'efficacité s'est avérée comparable aux AINS classiques (diclofénac, naproxène). Cependant, l'équilibre physiologique sur le plan vasculaire est moins favorable. L'absence d'inhibition plaquettaire (tributaire des COX-

1), couplée à une inhibition probable des prostacyclines impliqués dans la vasodilatation des vaisseaux, ainsi que la rétention hydro-sodée (inhibition COX-2 rénal) ont vraisemblablement contribué aux risques d'infarctus, défaillance cardiaque ou accident vasculaire récemment décrits. En réalité, les complications cardiovasculaires ont été documentées au travers d'études prospectives *versus* placebo, à long terme (1 à 2 ans)⁶, mais aussi *versus* AINS (naproxène)⁷. Dans ce contexte d'effets secondaires indésirables, le rofecoxib a été retiré de la pharmacopée. Le valdecoxib a été suspendu. Mais la recommandation de l'agence américaine du médicament (FDA) a été d'inscrire une mise en garde pour tous les AINS et coxibs relatifs aux risques cardiovasculaires.

Les médicaments anti-arthrosiques d'action lente ont un mode d'action pas clairement élucidé, mais il se distingue des antalgiques et des AINS par un effet direct sur le métabolisme du cartilage. Il n'existe pas de contre-indication à l'utilisation conjointe de ces chondromodulateurs ou de les associer aux antalgiques et aux AINS. Dans ses dernières recommandations pour le traitement de la gonarthrose³, la société scientifique européenne reconnaît au sulfate de chondroïtine (SC) et l'acide hyaluronique (AH) un effet symptomatique et un rôle probable structurel sur le cartilage. Le sulfate de glucosamine (SG) est un aminosaccharide, substrat préférentiel pour les protéoglycans du cartilage. Le SC est un glycosaminoglycan polysulfaté, retrouvé dans la matrice extracellulaire de nombreux tissus conjonctifs (cartilage, peau, tendon, etc.). Dans le cartilage, le CS contribue à l'hydratation de la matrice, permettant le maintien du réseau de collagène sous tension hydrique⁸.

Un ralentissement du processus dégénératif a été observé par la mesure du pincement articulaire dans l'arthrose du genou, chez des patients sous SC⁹ ou SG *versus* placebo^{10,11}. Toutefois, il n'existe pas d'étroite relation entre le pincement articulaire et la réduction des symptômes. De la même manière, apprécier le délai pour réaliser une arthroplastie comme critère d'efficacité d'un chondromodulateur est trop tributaire d'impératifs liés au pays ou aux chirurgiens.

Plus équivoques sont les controverses au sein de la littérature. La dernière revue (2005) sur la SG publiée dans la bibliothèque Cochrane (EBM)¹² témoigne des incertitudes persistantes sur ce sujet. Vingt publications totalisant 2.570 patients ont été retenues. Celles-ci ont été groupées en séparant celles utilisant les préparations liées au manufacturier Rotta et puis les autres. Dans le premier groupe (Rotta), on observe une efficacité sur la douleur et l'insuffisance fonctionnelle, contrairement au groupe non-Rotta. Seulement deux études montrent un ralentissement de la progression radiologique. Elles utilisent une préparation de Rotta.

Cependant, il serait abusif d'argumenter que les études liées aux manufacturiers sont douteuses, car cela concerne la quasi totalité des essais cliniques des

nouveaux médicaments. Par ailleurs, la distribution de ces produits est très variable selon le pays et continent (médicament *versus* supplément alimentaire). De plus, l'obtention de ces traitements varie selon qu'ils sont en vente libre (*Over-the-counter* ou OTC) ou sur prescription médicale. Une étude d'évaluation de ces produits alimentaires¹³ a dosé le contenu de ces gélules et trouvé des concentrations variant de 0 % à 115 %. On regrettera aussi le peu de rigueur des études challengeant les travaux du groupe Rotta, certaines utilisant invariablement le SG et la glucosamine HCL dans une même étude. D'autres rendent compte de l'efficacité du SC sur la douleur et l'indice de Womac dans la gonarthrose, et un impact sur la progression radiologique¹⁴. Ces mêmes auteurs démontrent l'absence réelle d'effet symptomatique du SC avec toutefois un retentissement radiologique, dans l'étude suivante⁹.

Par ailleurs, la méthodologie permettant d'évaluer le potentiel de l'effet structurel est en pleine évolution. La progression du pincement articulaire du genou fait débat. Celui-ci pourrait varier selon la douleur et donc traduire un biais méthodologique¹⁵. Plus récemment, l'échographie et l'IRM ont semble-t-il apporté une contribution intéressante pour apprécier les modifications de structure sous-thérapeutique de SC et SG¹⁶.

En raison de l'innocuité apparente de SC et SG, avec une tolérance comparable au placebo, la prescription de ces chondromodulateurs peut être encouragée. Cependant, la durée du traitement n'est pas précisée. Chez des patients prenant le SG, les auteurs ont observé en double aveugle la poursuite du traitement *versus* un placebo. Après 6 mois, aucune différence n'a pu être objectivée sur les symptômes de la maladie¹⁷. De même, le traitement de SC en alternance tous les trois mois ne montre pas d'exacerbation des plaintes dans la période sans traitement¹⁴.

En conclusion, le nouvel essor donné aux traitements de l'arthrose est riche d'espoir. Les AINS et les coxibs seront prescrits en deuxième intention en l'absence de réponse (ou intolérance) au paracétamol. L'espoir de disposer de traitement freinant le cours de la dégénérescence articulaire se précise. Les SC et SG sont actuellement les produits naturels les plus investigués dans cette indication.

BIBLIOGRAPHIE

1. Pendleton A, Arden N, Dougados M *et al* : EULAR recommendations for the management of the knee osteoarthritis : report task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2000 ; 59 : 936-44
2. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee. *Arthritis & Rheumatism* 2000 ; 43 : 1905-15

3. Herrero-Beaumont G : Final set of osteoarthritis treatment and research agenda recommendations.
Ann Rheum Dis 2003 ; 62 (Suppl 1) : 38
4. Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S : Relative risk of upper gastrointestinal complications among users of acetaminophen and non-inflammatory drugs.
Epidemiology 2001 ; 12 : 570-6
5. Bjordal JM *et al* : Non-steroidal anti-inflammatory drugs, including cyclo-oxygenase-2 inhibitors, in osteoarthritic knee pain : meta-analysis of randomised placebo controlled trials.
BMJ 2004 ; 329 : 1317
6. Bresalier RS *et al* : Cardiovascular events associated with Rofecoxib in colorectal adenoma chemoprevention trial.
N Engl J Med 2005 ; 352 : 1092-102
7. Bombardier C *et al* : Comparison of upper gastrointestinal toxicity of Rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis.
N Engl J Med 2000 ; 343 : 1520-8
8. Hardingham TE : Chondroitin sulphate and joint disease.
Osteoarthritis Cartilage 1998 ; 6 : 3-5
9. Michel BA *et al* : Chondroitins 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee. Arthritis & Rheumatism 2005 ; 52 : 779-86
10. Reginster JY *et al* : Long term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression : a randomised placebo controlled clinical trial. Lancet 2001 ; 357 : 251-6
11. Pavelka K *et al* : Glucosamine sulphate use and delay of progression of knee osteoarthritis : a 3 year, randomised, placebo-controlled, double-blind study.
Arch Intern Med 2002 ; 162 : 2113-23
12. Towheed TE *et al* : Glucosamine therapy for treating osteoarthritis (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 3, 2005
13. Adebowale AO *et al* : Analysis of glucosamine and the chondroitin sulfate content in the marketed products and the caco-2 permeability of chondroitin sulfate raw materials.
J Am Nutraceutical Assoc (JANA) 2000 ; 3 : 37-44
14. Uebelhart D *et al* : Intermittent treatment of the knee osteoarthritis with oral chondroitin sulphate : a one-year, randomized, double-blind, multicenter study *versus* placebo.
Osteoarthritis Cartilage 2004 ; 12 : 269-76
15. Mazzuca SA *et al* : Knee pain reduces joint space width in conventional standing anteroposterior radiographs of osteoarthritic knees. Arthritis & Rheumatism 2002 ; 46 : 1223-7
16. Kamel *et al* : Glucosamine sulphate induces cartilage qualitative morphological in osteoarthritis ; an ultasonographic and MRI evidence. Vienna, EULAR 2005
17. Cibere J *et al* : Randomised, double-blind, placebo-controlled glucosamine discontinuation trial in knee osteoarthritis.
Arthritis & Rheumatism 2004 ; 51 : 738-45

Correspondance et tirés à part :

J. BENTIN
C.H.U. Brugmann
Service de Rhumatologie
Place A. Van Gehuchten 4
1020 Bruxelles

Travail reçu le 12 août 2005 ; accepté dans sa version définitive le 16 août 2005.